

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

339

ANNEE 1966

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Philippe LECULIER

né le 4 juin 1935 à Bégard (Côtes du Nord)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES FORMES FAMILIALES DE LA MALADIE
DE VON HIPPEL - LINDAU

Président : Mr. BREGEAT, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTON - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966

POUR LE

n°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Philippe LECULIER

né le 4 juin 1935 à Bégard (Côtes du Nord)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

—
Présentée et soutenue publiquement le :

—
CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES FORMES FAMILIALES DE LA MALADIE
DE VON HIPPEL - LINDAU
—

Président : Mr. BREGEAT, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS-Ve

ANNÉE 1968

THÈSE

présentée à l'Université de Leiden
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine
par
Monsieur J. J. M. VAN NELLE



CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DES FORMES VARIÉES DE LA MALADIE
DE VON HIPPEL - LIMBAU

Président : M. BREDERAT, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
	BOURLIÈRE (F.)
Biologie médicale	COUJARD (R.)
Histologie	LARIVIÈRE (M.)
Parasitologie	LOEPER (J.)
	RICHEL (G.)
Pathologie expérimentale	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physiologie	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
	FISCHGOLD (H.)
Radiologie médicale	

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Bouicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	N...
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUROST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
	BROUET (G.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

A mon père,

le Docteur Pierre LECULIER
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de mon affection
et de ma très grande reconnaissance.

A ma femme,

A ma fille.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Paul BREGEAT

Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre respectueux dévouement
et de notre profonde gratitude.

A notre Maître,

Le Docteur Etienne JOSEPH
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous guider dans
l'élaboration de cette thèse, comme
il l'avait fait avec bienveillance, tout
au long de notre spécialité.

Qu'elle soit pour lui le témoignage de
toute notre reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

- INTRODUCTION -

L'angiomatose rétinienne, ou maladie de Von Hippel, et l'angiomatose rétinienne et cérébelleuse ou maladie de Von Hippel - Lindau, sont des affections relativement rares. Toutefois elles intéressent au premier chef ophtalmologistes, neurologues et neuro chirurgiens, et ont fait l'objet d'un très grand nombre de publications.

Le caractère familial de ces deux formes d'une même maladie est bien connu ; ces formes familiales, qui sont à bien des égards les plus intéressantes, ne constituent qu'une minorité des observations publiées.

Il nous a paru intéressant, après avoir rapidement passé en revue la littérature concernant ces formes familiales, en en détachant les cas les plus typiques et les plus explicites, de présenter les observations de deux familles dont nous avons eu l'occasion d'examiner un des membres.

En effet, l'étude de ces deux familles, où l'on compte neuf sujets atteints, permet de retrouver l'essentiel des caractéristiques de la maladie, telles qu'elles apparaissent dans l'ensemble de la littérature.

- HISTORIQUE - ---

L'observation princeps d'angiomatose rétinienne fut publiée en France par PANAS et REMY dans leur "Anatomie Pathologique oculaire" en 1879 - l'histoire complète de la maladie ne fut publiée qu'en 1890 par DARRIER dans les Archives d'ophtalmologie.

TREACHER et COLLINS, en 1894, sont les premiers à découvrir le caractère familial de la maladie qu'ils observent chez un frère et une soeur. Ils devançèrent VON HIPPEL en décrivant le tableau clinique et en donnant la première description anatomo pathologique de la première description de trois yeux avec décollement de rétine et glaucome secondaire.

Toutefois, c'est VON HIPPEL qui mit la maladie à l'ordre du jour entre 1895 et 1903. Il en observa deux cas, et pensa qu'il s'agissait d'une affection de nature inflammatoire d'évolution très lente, en rapport avec une altération vasculaire locale. Il pensa à une étiologie tuberculeuse probable, mais n'affirma rien.

L'indécision persista longtemps sur la signification exacte et l'interprétation des aspects ophtalmoscopiques, jusqu'à l'apparition du travail de CZERMAK (1905) qui montra qu'il s'agissait bien d'une angiomatose.

La première famille qui ait fait l'objet d'une description complète et d'une étude prolongée sur plusieurs dizaines d'années, est celle qui a été décrite par VON HIPPEL en 1895, puis BRANDT en 1921, SCHMINKE

en 1930, KNODEL en 1931 et SEIDEL en 1932.

Le malade original de VON HIPPEL était le père, dont l'oeil droit fut énucléé pour glaucome secondaire seize ans après le début des symptômes. Sept ans plus tard, l'autopsie révélait l'existence de tumeurs du cerveau et de la queue de cheval, avec des kystes multiples dans les reins, la rate, le pancréas, l'épididyme et les os.

La malade de SEIDEL était la fille de cet homme, âgée de 22 ans, qui fut suivie pendant plusieurs années. Elle présentait à l'oeil droit une anomalie congénitale du bord temporal de la papille, sous forme d'une tache surélevée, qui se développa en direction de la macula. Puis apparurent oedème papillaire, vascularisation et enfin des symptômes d'hypertension intracrânienne. A l'autopsie, SEIDEL trouva de petits angiomes périphériques dans l'oeil, une syringomyélie avec des cavités kystiques, des tumeurs kystiques au niveau du bulbe avec prolifération gliale réactionnelle, un hémangiome de la capsule surrénale gauche, et des kystes dans les deux reins. Un frère avait une angiomatose de l'oeil gauche, vérifiée anatomiquement par BRANDT.

Cette famille fut donc la première à être étudiée sur deux générations successives.

Après le travail de VON HIPPEL, de nombreux cas familiaux furent publiés. Nous les avons classés en distinguant ceux où une seule génération était atteinte, et ceux qui atteignaient deux ou un plus grand nombre de générations. Nous nous attarderons sur les cas les plus démonstratifs. En particulier ceux où existe un arbre généalogique étendu.

CAS FAMILIAUX DANS UNE SEULE GENERATION.

- atteinte oculaire isolée :

GRIFFITH et ORMOND (1909, 2 soeurs)

MAWAS cas n° 1 (1931)

KAYE (1941)

- atteinte isolée du système nerveux central :

COLLIER (1931)

VINCENT et RAPPAPORT (1931)

MARTIN et VAN BOGAERT (1933)

PANA (1934)

- atteinte rétinienne et hémangioblastome du cervelet :

SEIDEL (1912)

LINDAU (1926) et (1927). C'est alors qu'il publie son travail classique "Studien über kleine hyrncysten" où il individualise une entité morbide dont le substratum anatomique est une angiomatose des centres nerveux.

KNOBLAUCH (1935)

PORTA (1937)

MAMOLI (1938, 2 frères)

Mc GOVERN (1934)

MAC DONALD (1948)

KAMELLI (1951)

CAS FAMILIAUX DANS DEUX OU PLUSIEURS GENERATIONS.

- atteinte oculaire isolée :

POLACK et FROGE (1921)

LINDAU (1927)

MAWAS (1931) cas n° 2

SMELANSKI (1940) angiomatose unilatérale chez le père et la fille.

STAZ (1941)

RUMBAUER (1941), 7 personnes atteintes en 2 générations.

- atteinte du S N C :

LEVIN (1936)

RANEY et COURVILLE (1936) : père et fille

KÖENIG et SCHÖEN (1939) KAYE (1941)

GROSSMAN et KESERT (1944) MOELLER (1944)

La grande majorité des cas comprend des atteintes tantôt du SNC, tantôt oculaires, tantôt les deux simultanément chez le même individu.

Cette dernière catégorie comprend les observations d'une famille étendue, faite d'abord par TRESLING en 1920, plus tard par ROCHAT 1927-1931, puis HEMMES 1929 et BRUKKER 1938.

Ces observations sont réunies dans l'arbre généalogique de la figure 1.

BRANDT (1921)

MELLER et MARBURG (1928)

CUSHING et BAILEY (1928)

En 1929, MOELLER publia une généalogie qui, pour la première fois couvrait trois générations, comportant le père, 3 enfants, 2 petits enfants (fig. 2).

LUNDSGAARD (1929)

HARTMANN et SOURDILLE (1931) = Angiome du cervelet chez la mère, maladie de Von Hippel chez le fils.

WOLF et WILLENS (1934)

JUNG (1935)

LOTMAN (1935)

PREVEC (1936) : la mère présente un angiome de la rétine et un angiome médullaire, la fille présente les mêmes symptômes à un degré beaucoup plus fruste.

VOGT et MEYER (1937) : lésions rétinienne bilatérales chez le père et la fille. Le grand-père était mort d'une tumeur cérébelleuse à 39 ans, et l'arrière grand-mère à 38 ans, après avoir souffert plusieurs mois de céphalées sévères et de vertiges, évoquant une T.C.

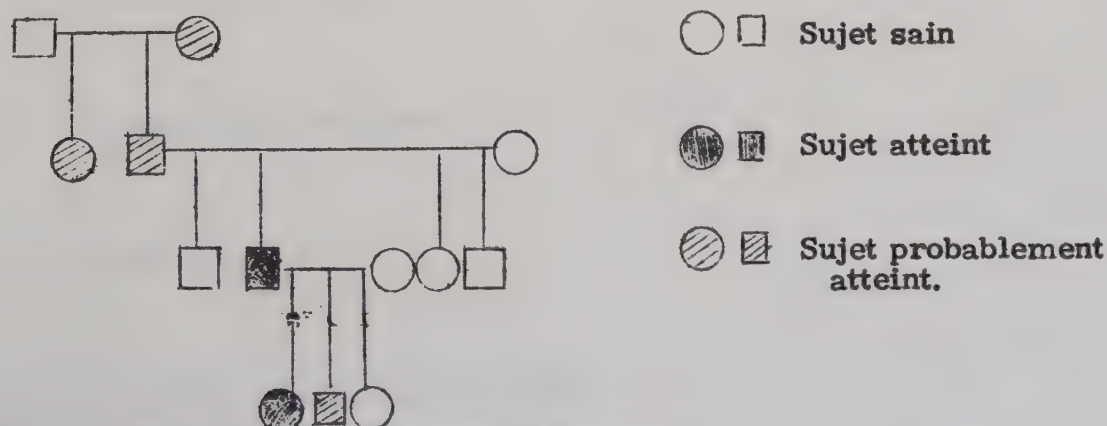
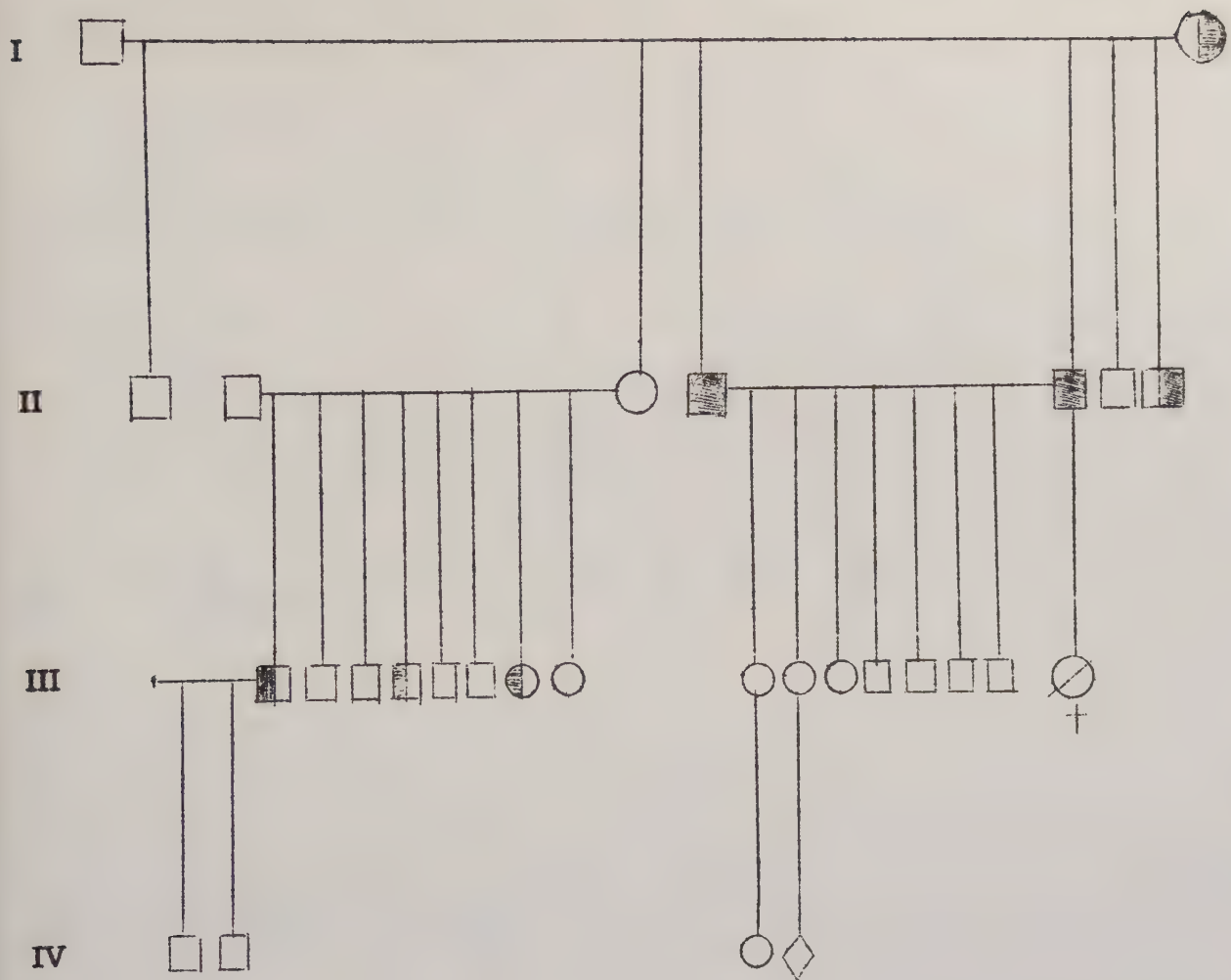


Fig. 3 - Observations de VOGT et MEYER.



 Tumeur rétinienne et cérébelleuse

  Tumeur cérébelleuse

 Angiomatose rétinienne

  Sujets normaux

Fig. 1 - Observation de TRESLING.

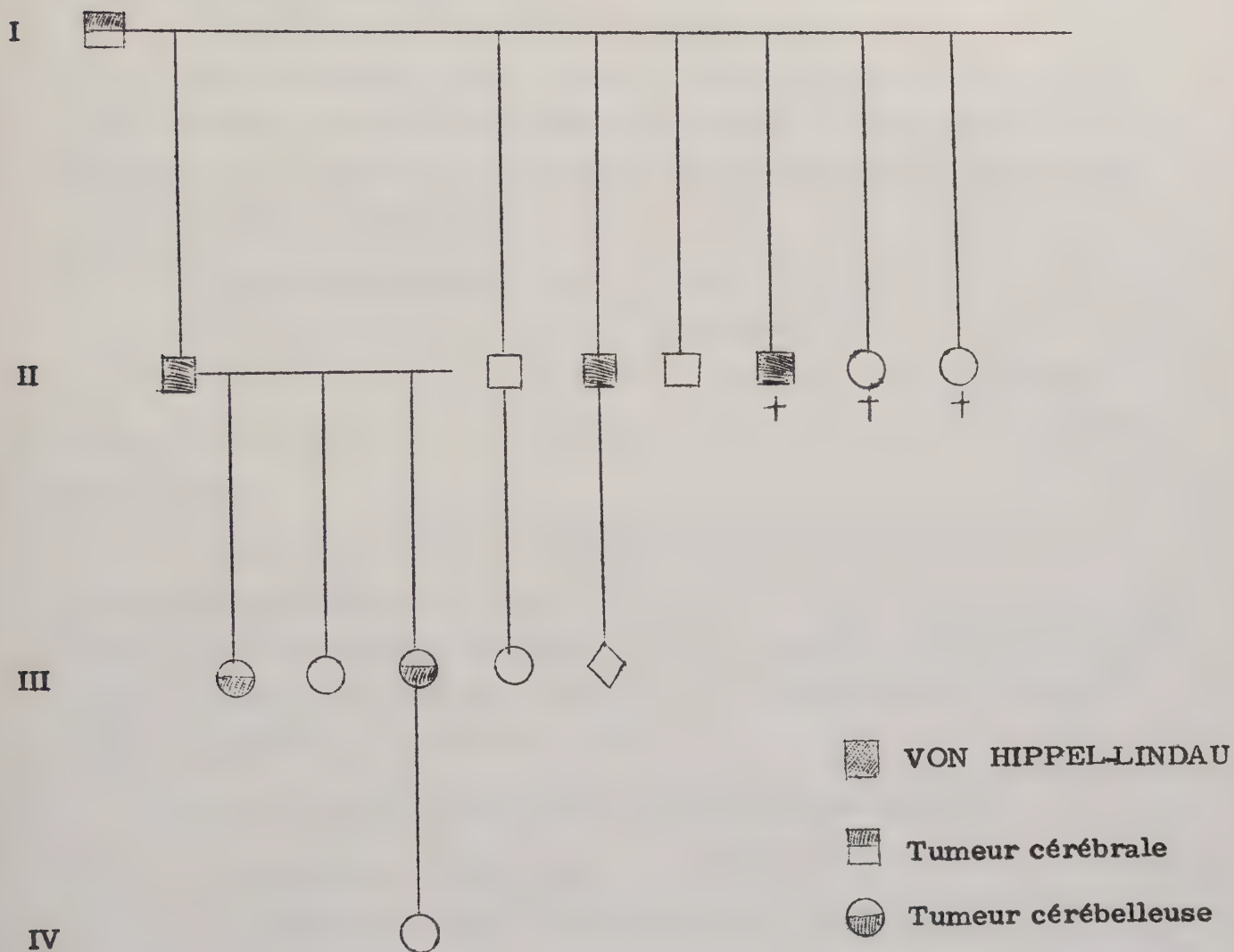


Fig. 2 - MOELLER : 5 cas d'angiomes cérébraux 1929.
Première observation portant sur 3 générations.

ROSENTHAL (1938) angiome rétinien et cérébelleux chez le père, angiome rétinien chez le fils.

VOGT (1939)

ILES (1939)

PALIN (1939)

RUMBAUER (1941)

Mc GOVERN (1943) (mère et fille)

CORDES et DICKSON (1943), 3 générations.

MAC DONALD (1948) : la mère et 3 enfants sont atteints, le quatrième enfant ne présente qu'un noevus du limbe de l'oeil gauche. Tous ont été traités avec succès par exérèse de la tumeur cérébrale et par radiothérapie des lésions oculaires.

ALVIM et MARQUES (1949)

SCHOEN (1950)

KAMELLIN (1951)

SAEBO (1952)

OLIVECRONA (1952-1954) : 2 ou plusieurs membres atteints dans 3 familles dont l'une a été également étudiée par SAEBO avec 5 membres atteints.

L'observation de BIRD et KRYNAUW (1953) est privilégiée, car on y rencontre un conducteur, sain, qui a transmis la maladie à sa descendance, lors de 2 mariages successifs, cette descendance étant suivie pendant 3 générations où l'on retrouve soit des V.H.L. complets, soit une angiomatose cérébelleuse ou rétinienne isolée.

On trouvera l'arbre généalogique de cette famille en fig. 4.

FRACCARO et coll. (1954)

SILVER (1954)

J. FRANCOIS (1958) - THOMAS et BURNSIDE (1961)

10 personnes atteintes en 4 générations, une fois de S.N.C. seul, deux fois l'oeil et le S.N.C., deux cas avec atteinte rénale.

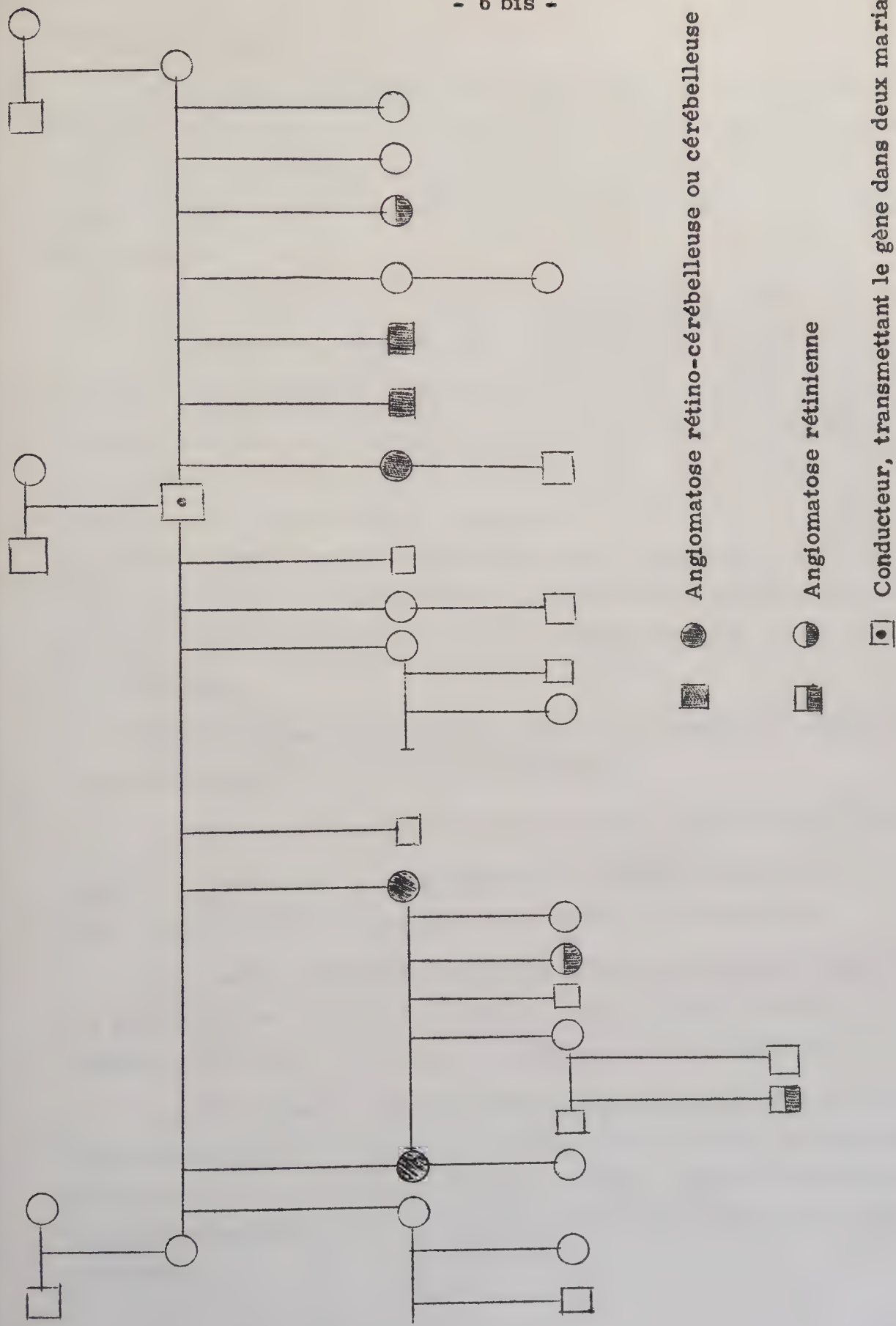


Fig 4 : Observation de BIRD et KRYNAUW.

RAPPEL CLINIQUE.

L'angiomatose rétinienne, dans sa forme typique, apparaît essentiellement chez les sujets de 20 à 30 ans. Elle est classiquement plus fréquente chez les hommes, mais les chiffres les plus récents donnent une fréquence à peu près égale dans les deux sexes. KOCH en 1960 cite les deux statistiques suivantes :

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| - 127 hommes et 122 femmes | OLIVECRONA (1952) |
| - 167 hommes et 130 femmes | KRAYENBUL et YASARGIL (1958) |

Les signes rétiniens sont bilatéraux dans 30 à 50 % des cas; soit d'emblée, soit avec un décalage qui peut demander plusieurs années. Dans les 2/3 des cas, ils sont les premiers signes de la maladie. Les signes fonctionnels sont très variables : brouillard, baisse d'acuité visuelle lente ou brutale (il s'agit souvent alors d'hémorragie dans le vitré ou de décollement de la rétine) ; plus rarement une amputation du champ visuel ou une impression de "vision jaune" sont des signes évocateurs (GUILLAUMAT et MERCIER).

Exceptionnellement, le malade n'est vu qu'au stade des complications : cataracte, oeil de chat amaurotique, hypertonie.

L'aspect ophtalmoscopique comporte quatre stades évolutifs (MAWAS) :

Stade I : La teinte du F.O. est modifiée : il apparaît orangé, pâle. Mais le signe essentiel consiste en la présence d'anomalies vasculaires.

Les vaisseaux rétiniens (artères et veines) sont dilatés et leur calibre peut atteindre 2 à 6 fois le diamètre normal. Ils sont sinueux, et il est difficile de différencier artère et veine dont la teinte est uniforme.

Les altérations peuvent être étendues à tout l'arbre rétinien, mais le plus souvent on ne les constate que dans un seul secteur, ou localisées à un seul couple vasculaire. A ce stade, le disque papillaire est souvent légèrement hyperhémie, un peu saillant, avec parfois ébauche de rétinite proliférante.

Stade II : Les anomalies vasculaires ne sont guère modifiées, mais on constate l'apparition d'une série d'épaississements et de tractus blanchâtres, paraissant disposés derrière les vaisseaux et pouvant même donner l'impression de les recouvrir.

Stade III : C'est la période d'état, où l'on trouve "la lésion élémentaire de l'affection" (VIALLEFONT) "deux vaisseaux tortueux et dilatés, anastomosés par une masse tumorale arrondie en forme de ballonnet".

Cette tumeur angiomateuse siège le plus souvent à la périphérie, mais peut se trouver n'importe où, et même, quoique rarement, au pôle postérieur (NICOLL et MOORE) (GUILLAUMAT et MERCIER). Elle peut être unique, mais il est fréquent de constater plusieurs éléments. Elle a un aspect arrondi ou ovalaire, sa couleur est rouge, jaunâtre ou même grisâtre. Sa taille est variable de 1/2 à 4 diamètres papillaires, et elle peut faire saillie de plusieurs dioptries.

D'autres altérations rétiniennes peuvent apparaître, notamment des plages exsudatives et oedémateuses dont la présence a un caractère péjoratif.

Quelques hémorragies parsèment le champ rétinien.

Stade IV : C'est le stade des complications, et si l'on voit alors le malade pour la première fois, le diagnostic peut être difficile devant :

- un décollement de rétine.
- une hypertonie oculaire
- une cataracte choroidienne.

L'examen de l'oeil adelphe apporte la clef du diagnostic si l'affection est bilatérale.

Les formes frustes sont très nombreuses, se bornant à une légère anomalie vasculaire.

RENARD et BREGEAT ont insisté sur les aspects suivants "qui permettent de passer insensiblement des anomalies banales des vaisseaux

rétiniens aux syndromes les mieux individualisés" :

- Shunt entre les systèmes artériels et veineux,
- tortuosité congénitales des vaisseaux rétiniens,
- boucle d'un vaisseau rétinien situé à distance de la papille ou sur le disque.

Ces formes frustes peuvent rester inchangées, ou donner lieu à des accidents hémorragiques, ou évoluer vers une formation pseudo tumorale.

Les manifestations viscérales ou cérébrales.

Elles réalisent avec l'angiomatose rétinienne des syndromes variés, dominés par la maladie de VON HIPPEL - LINDAU où l'angiomatose se développe au niveau du cervelet. Elle se manifeste entre 20 et 30 ans par un syndrome d'hypertension intra crânienne avec oedème papillaire bilatéral très important, et troubles cérébello-vestibulaires, souvent plus tardifs.

Cette localisation se rencontre dans 20 % des cas d'angiomatose rétinienne.

Il est d'autres localisations plus rares :

- à la queue de cheval
- à la moelle épinière, réalisant des cavités kystiques créant une syringomyélie (KOCH)
- au bulbe (HAMMER)
- au toit du IV ventricule (SILLEWIS)
- au cerveau (BRANDT)
- aux viscères abdominaux (pancréas, reins, surrénales, ovaires).

Puisque nous nous proposons de limiter cette étude aux formes familiales de la maladie de VON HIPPEL, il nous faut maintenant établir quelle est la fréquence de ces formes par rapport à l'ensemble des observations publiées.

Pour LINDAU (1927) et pour APPELMANS (1947), il y a 20 % de formes familiales. J. FRANCOIS reprend ce chiffre dans son rapport à la Société Belge d'Ophthalmologie. KRAYENBUHL et YASARGIL, dans une étude datant de 1943 et portant sur 364 cas, ne trouvent que 22 formes familiales, soit 6 % seulement. Toutefois, ils estiment que le pourcentage réel est plus élevé, car les fratries sont souvent peu nombreuses. D'autre part la pénétrance peut être faible, la latence clinique grande, l'âge des manifestations tardif, le nombre des enfants peu élevé.

Un grand nombre de cas sporadiques figurent dans la littérature : beaucoup sont dus à des mutations. Mais on peut, avec P. BAILLIART, être frappé par le nombre d'observations où l'on trouve l'histoire de parents, de frères ou de soeurs morts aveugles, ou à la suite d'affection mal définie du système nerveux central, et nous citerons à ce propos la belle observation de J. FRANCOIS, dont le malade présenta tout d'abord, à 30 ans, un syndrome d'hypertension intra crânienne, et fut opéré avec succès d'un angioblastome du cervelet, puis à la suite d'une cystite aiguë, on porta le diagnostic de reins polykystiques. A 34 ans, apparaît enfin une angiomatose typique de l'oeil droit : le tableau est frappant. Et s'il n'existe aucune autre atteinte dans sa famille, l'interrogatoire apprend que sa mère est morte aveugle, à 30 ans, sans qu'on puisse connaître la nature exacte des lésions.

Quant au mode de transmission de la maladie, il s'agit d'une hérédité mendélienne dominante autosomale. Nous étudierons plus particulièrement les diverses modalités de cette transmission en conclusion de cet exposé.

ooo

Les deux groupes d'observations que nous allons maintenant présenter, rentrent dans la dernière catégorie de notre revue, avec atteinte de plusieurs générations et angiomatose tantôt rétinienne, tantôt cérébelleuse, tantôt complète.

La famille R... est suivie depuis plus de 30 ans à la clinique neuro chirurgicale de la Pitié, où la mère et deux fils ont été opérés, le dernier il y a dix ans. Ce n'est que tout récemment que l'on a découvert l'atteinte du troisième fils. Voici les observations :

- Madame R... Emilienne, 35 ans.

Hospitalisée en février 1934 pour syndrome d'hypertension intracranienne sévère.

Opérée le 19-2-34 par le Docteur PUECH

Diagnostic histologique : Hémangioblastome kystique du cervelet du côté droit.

Nous n'avons pas retrouvé dans cette observation remontant à plus de 30 ans, d'examen ophtalmologique de la malade, qui ne semble pas avoir présenté de troubles fonctionnels particuliers au point de vue visuel.

OBSERVATION N° 2.

- Monsieur R... Georges, 19 ans.

Hospitalisé en janvier 1938

- Céphalées occipitales intenses
- Baisse d'acuité visuelle, diplopie
- Vertiges ne cessant que dans le décubitus latéral droit
- Bourdonnements d'oreille.

Examen neurologique : déviation des index vers la droite.

Examen ophtalmologique :

- A.V.O.D. et A.V.O.G. : 5/10
- Diplopie par parésie du VI droit
- Réflexes pupillaires normaux
- Nystagmus dans le regard latéral gauche
- F.O.D.G. : Stase papillaire bilatérale, plus importante à droite.

Intervention le 31-1-1938 sur le fosse postérieure. Au niveau du lobe droit paramédian, on voit une zone où le cervelet est violet. Les circonvolutions sont larges et, à ce niveau, existe un fouillis de vaisseaux corticaux dont certains passent à travers la dure mère.

La tumeur est située sur la ligne médiane au pôle inférieur du vermis, où elle est abordée par trois grosses artères dont l'une présente une dilatation anévrysmale. L'hémangiome est à 1/2 cm sous le cervelet. Il est enlevé d'un seul bloc après que les pédoncules aient été clippés et coagulés.

Diagnostic histologique : hémangioblastome kystique du cervelet.

Le malade est revu le 12-3-38 où l'on note la persistance d'une stase papillaire moyenne. l'A.V.O.D. et G. reste à 5/10, la parésie du VI droit est inchangée.

En 1961, le malade présente un syndrome parkinsonien surtout kinétique.

L'examen ophtalmologique montre :

- A.V.O.D. : 7/10
- A.V.O.G. : 10/10
- motricité extrinsèque et intrinsèque normales
- sensibilité cornéenne normale
- F.O.D.G. : normaux.

OBSERVATION N° 3.

- Monsieur R... Christian, 15 ans.

Hospitalisé en janvier 1955 pour un syndrome d'hypertension crânienne.

Examen ophtalmologique :

- A.V.O.D. et A.V.O.G. : 10/10
- Champ visuel normal
- F.O.D.G. : stase papillaire bilatérale.

Opéré par le Docteur HOUDARD d'une tumeur de la fosse postérieure.

Diagnostic histologique : Astrocytome cérébelleux.

OBSERVATION N° 4.

- Monsieur R... André, 45 ans.

Ce malade est hospitalisé dans le service du professeur DAVID en 1964 pour bilan neurologique, à la suite de la découverte, au cours d'une surveillance systématique du F.O., d'un angiome rétinien typique.

- pas d'antécédents notables.
- Les antécédents familiaux sont exposés ci-dessus.
- Se plaint de vagues céphalées sans localisation fixe et sans horaire précis, remontant à plusieurs années ; d'une impression de brouillard devant les yeux avec fatigue visuelle.

- l'examen neurologique est rigoureusement normal, il n'existe, en particulier, aucun signe d'hypertension intra crânienne, aucun trouble de la série cérébello-labyrinthique.

- l'examen général révèle un angiome plan de la nuque.

Examen ophtalmologique :

- A.V.O.D. et O.G. : 10/10 sans correction
- Motricité extrinsèque et intrinsèque normales
- Sensibilité cornéenne normale.
- Le fond d'oeil montre l'existence d'un angiome situé sur le

méridien de III heures, très périphérique.

La tumeur est unique, avec un aspect en ballonnet, caractéristique, arrondie, paraissant posée sur la rétine de couleur jaunâtre. Ses dimensions sont de deux diamètres papillaires environ. Son aspect est rendu caractéristique par la présence d'un couple vasculaire formé par l'artère nasale supérieure et la veine nasale inférieure, extrêmement dilatées, décrivant un trajet tortueux, depuis leur émergence jusqu'à la tumeur.

Du côté temporal, la rétine est normale, en particulier dans la région maculaire.

On ne note ni hémorragies, ni exsudats, ni migrations pigmentaires. Le F.O.D. est rigoureusement normal.

Un bilan neuroradiologique très complet est effectué par le Docteur METZGER :

- Artériographie carotidienne droite et gauche
- Artériographie vertébrale gauche avec soustraction.

Ce bilan ne révèle aucune anomalie vasculaire.

Enfin, on pratique un gamma encéphalogramme qui est normal.

Ce premier groupe d'observations est remarquable par l'atteinte de toute la fratrie, chacun des frères ayant une forme différente de la maladie.

Il faut noter aussi que la présence d'un astrocytome chez le puiné, n'est pas classique dans le cadre de la maladie, et nous rappelle que, si dans la maladie de VON HIPPEL - LINDAU les altérations mésodermiques sont prédominantes, elles peuvent s'accompagner d'hyperplasie neuro-ectodermique.

Notre deuxième groupe de malades comprend la mère et le fils, opérés au même âge, l'une à la Pitié, l'autre à la Salpêtrière, et une nièce. Et l'atteinte probable du père et d'un frère de la première malade.

- L'observation de Madame R... Fernande fut publiée par GUILLAUMAT en 1952, dans les Archives d'Ophtalmologie. A cette époque, le caractère familial de la maladie n'apparaissait pas, si ce n'est que le père de la malade était décédé à 34 ans : aveugle depuis 6 mois et souffrant de violentes céphalées. Depuis, cette malade a subi une nouvelle intervention sur la fosse postérieure. Reprenons donc brièvement cette observation.

Madame R... Fernande âgée de 28 ans, est hospitalisée dans le service de neuro chirurgie de l'Hôpital de la Pitié, le 15 juin 1939, pour syndrome d'hypertension intra crânienne, vertiges avec impression de démarche ébrieuse et tendance à tomber à droite. Baisse d'acuité visuelle avec diplopie.

L'examen à l'entrée, montre une raideur de la nuque sans signe de KERNIG. Déviation des index vers la droite, hypoesthésie cornéenne droite très nette. Le reste de l'examen neurologique est négatif.

Examen ophtalmologique.

Stase papillaire moyenne bilatérale.

Diplopie par parésie du VI gauche

L' A. V. n'est pas mentionnée

Ventriculographie le 20-6-1939 :

- Ventricules latéraux modérément et symétriquement dilatés,
- aqueduc et VI ventricule refoulés vers l'avant.

Opération le même jour (Docteur LE BEAU).

Incision médiane, ouverture du trou occipital, dure mère très tendue, le cervelet fait hernie dans l'incision, les amygdales sont engagées et le vermis est abaissé, l'angle supéro interne du lobe droit est dilaté et grisâtre, la ponction vide un kyste volumineux (50 cm^3 au moins); on enlève sa paroi et une tumeur murale de la taille d'une noisette, située tout contre le vermis et la tente.

Diagnostic histologique : angioréticulome du cervelet.

En février 1951, baisse de la vision de l'oeil droit.

Le Docteur GUILLAUMAT examine la malade en avril 1951 et trouve : oeil gauche normal ; à droite : A.V. : 3/10. Champ visuel amputé de son quadrant temporal supérieur ; au fond d'oeil, papille congestive un peu floue, enclavée dans une vaste plage blanche exsudative, qui occupe tout le quadrant nasal inférieur, se dilate en s'éloignant de la papille et, arrivée un peu avant l'équateur, donne deux branches très tortueuses qui disparaissent dans une poche angiomateuse. Celle-ci, de couleur rosée, tend à se confondre avec la rétine par l'intermédiaire d'un feutrage grisâtre du tissu glial.

Le Docteur HARTMANN, après une tentative de traitement par l'A.C.T.H., sans résultat, pratique une diathermo coagulation du kyste angiomateux, "sans obtenir autre chose qu'un ralentissement de la destruction progressive de l'oeil".

Au début de 1956, réapparaît une symptomatologie qui conduit à l'hospitalisation de la malade dans le service de neuro chirurgie de l'Hôpital Lariboisière.

Examen ophtalmologique : Stase papillaire à gauche.

Intervention le 4-12-1956 (Dr LE BEAU) :

Le lobe droit est occupé par un énorme kyste en entonnoir, dont le sommet est constitué par la paroi postérieure de la face postérieure du cervelet, formant le couvercle du kyste.

Diagnostic histologique : Lamelles cérébelleuses très altérées par un processus de gliose.

La malade va par la suite conserver des troubles de l'équilibre très importants.

Le fils de cette malade, R... Pierre, âgé de 29 ans, est hospitalisé dans le service de neuro chirurgie de la Salpêtrière le 5 novembre 1962. En novembre 1961, il a présenté, pour la première fois, un épisode de vertiges avec nausées. Depuis juillet 1961, fréquentes céphalées occipitales pulsatiles, réveillant le malade vers 5 heures du matin et se dissipant dans la journée. Tout revient à la normale de janvier à juillet 1962. Les céphalées occipitales réapparaissent alors, et vont en s'accroissant. En octobre apparaissent des éclipses visuelles et l'examen du F.O. montre un oedème papillaire bilatéral.

L'examen neurologique le 5 décembre 1962, révèle seulement une petite dysmétrie du membre supérieur gauche. La stase papillaire est devenue très importante avec hémorragies et exsudats. Pas d'angiome rétinien.

Ventriculographie le 8 novembre 1962 :

- dilatation du III ventricule et des ventricules latéraux,
- aqueduc et IV ventricule déviés vers la droite.

Intervention le même jour (Dr LE BEAU) :

Trépanation sous occipitale et large ouverture de la dure mère jusqu'à l'atlas. On voit immédiatement un gros vaisseau angiomateux près du lobe interne de l'hémisphère gauche. La ponction ramène un liquide jaune qui ne coagule pas spontanément. La tumeur proprement dite vient de la gauche, mais occupe surtout la place du vermis. Elle est du volume d'une petite noix, moitié kystique, moitié solide. On coagule les pédicules vasculaires peu développés en bas, beaucoup plus importants en haut et en dedans. Finalement la tumeur est enlevée en masse.

Diagnostic histologique : Angioréticulome, gliose de voisinage intense intriquées par place avec la tumeur.

Suites opératoires normales avec régression de l'oedème papillaire.

Le malade sort le 3 décembre 1962.

Le 15 mars 1963, puis le 8 novembre 1965, sont pratiqués des examens ophtalmologiques qui sont normaux. Le malade mène alors une existence normale, son état général est excellent.

Nous avons vu que le père de Madame R... était mort aveugle à 34 ans. Par ailleurs elle avait un frère décédé à 18 ans d'une "méningite", et un autre frère, normal, dont la fille, Madame J... a été opérée à 24 ans d'un angioréticulome du cervelet.

En avril 1964, une étude du cariotype de Monsieur R... Pierre fut effectuée par le Docteur LEJEUNE et montra que celui-ci était normal ; les autres membres de la famille ne furent donc pas examinés.

Dans ce deuxième groupe d'observations, notons :

- L'apparition de la tumeur rétinienne 5 ans après la tumeur cérébelleuse chez Madame R... alors que l'ordre inverse est beaucoup plus fréquent, la présence d'un angiome au niveau de la rétine permettant alors de poser presque à coup sûr, le diagnostic de tumeur vasculaire du cervelet, lorsque surviennent des troubles neurologiques.

- L'apparition de la tumeur au même âge chez la mère et le fils, et le tableau clinique, tout à fait typique, de l'hémangioblastome du cervelet.

- CONCLUSION - ---

Au terme de cette étude, les caractéristiques les plus marquantes des formes familiales de la maladie de VON HIPPEL - LINDAU, nous paraissent être les suivantes :

- Rareté de la maladie. En effet, nous n'avons recensé dans la littérature que 60 publications où le caractère familial de la maladie soit établi avec certitude, depuis l'observation de TREACHER-COLLINS, qui remonte à 70 ans. Chacune de ces publications comprenant un plus ou moins grand nombre de sujets atteints, il est vrai, et s'étalant parfois sur plusieurs dizaines d'années.

- Fort pourcentage de sujets atteints, dans un grand nombre de générations successives ; ceci découle du caractère dominant du gène lié à la maladie, dont certaines formes ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Quant aux formes avec atteinte du système nerveux central, qui entraîneraient la mort avant l'ère neuro chirurgicale, elles ne se révèlent qu'à l'âge où la descendance du malade est en général assurée (32 ans en moyenne pour WYBURN et MASON 1943). Actuellement, le pronostic vital est bon, ce qui pourra entraîner une augmentation de la morbidité et pose, comme toutes les maladies héréditaires, des problèmes d'eugénique, qui n'entrent pas dans notre propos.

Certains arbres généalogiques (ROCHAT 1927, JUNG 1935, SILVER et coll. 1932, BIRD et KRYNAUW 1953 - cf fig. 4 - UMBACH 1954, NICOL 1957 : 5 générations) donnent l'impression que la transmission se fait sur

sur un mode irrégulièrement dominant. On peut envisager à cela 2 explications : soit que le gène soit incomplètement pénétrant, soit, ce qui semble plus probable, que sa pénétrance ne soit pas toujours cliniquement démontrable.

C'est un fait bien connu que souvent les kystes d'organes internes sont des découvertes d'autopsie, et que les angiomes cérébraux ou cérébelleux peuvent demeurer latents ; GAMPER 1918 et J. FRANCOIS 1951, rappellent que les signes oculaires peuvent rester latents pendant plusieurs années.

- Grande variété clinique des atteintes pathologiques rencontrées dans le cadre de la maladie, ou, pour envisager la question sous l'angle de la génétique, effet pléiotropique marqué du gène.

Ainsi, pour ne considérer que nos observations portant sur deux familles, on relève, pour les 7 malades dont l'atteinte est certaine :

- 1 VON HIPPEL -LINDAU,
- 4 hémangioblastomes du cervelet,
- 1 maladie de VON HIPPEL et
- 1 astrocytome du cervelet.

C'est une collaboration étroite des généticiens, des neurologues, des neuro chirurgiens, et des ophtalmologistes, qui a permis d'avoir une bonne connaissance de cette maladie complexe, comme toutes les maladies situées au carrefour de plusieurs spécialités, et d'obtenir des résultats thérapeutiques excellents sur le plan neuro chirurgical et vital, de sérieux espoirs sur le plan de la conservation de la fonction de l'oeil atteint, depuis l'apparition de la photo-coagulation : l'angiomatose rétinienne constitue une de ses meilleures indications (MEYER - SCHWICKERATH).

Nous terminerons en soulignant le rôle de l'ophtalmologiste qui aura à découvrir l'angiome rétinien à un stade précoce, permettant un traitement efficace, à surveiller attentivement, non seulement le malade, mais

l'ensemble de sa famille, à collaborer étroitement avec le neuro chirurgien auquel il pourra souvent fournir des renseignements de très grande importance, puisqu'ils permettront parfois, non seulement de localiser une tumeur cérébrale à la fosse postérieure, mais encore d'en préciser la nature.

ooo

Vu le Président de Thèse

Pr. BREGEAT

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

- BIBLIOGRAPHIE -

ALVIM F. et MARQUES V. -

Gaz. Méd. Portuguesa, 1949, 2, 155.

APPELMANS M., -

Arch. Ophtal., Paris, 1947, 7, 489.

BAILLIART P. -

Affections vasc. de la rétine.

Doin. Paris, 1953.

BIRD A.V. et KRYNAUW R.A -

Brit. J. Surg., 1953, 40, 433.

BRANDT R. -

Graefe's. Arch. Ophtalm., 1921, 106, 127.

BRUKKER J.J. -

Zentralbl.f.d. ges. Ophth., 1939, 43, 249.

COLLIER W.T. -

Brit. med. J., 1931, 2, 144.

COLLINS T.E. -

Trans. Ophth. Soc. U.K., 1894, 14, 141.

CORDES F.C. et DICKSON O.C. -

Amer. J. Ophthal., 1943, 26, 454, 462.

CUSHING H. and BAILEY P. -

Arch. Ophthal., Chicago, 1928, 57, 447.

CZERMAK W. -

Ber.ù. Versamml.d.Ophth.gesellsch, Heidelberg, 1905, 32, 184.

DAUM S. et LE BEAU J. -

Rev. Neuro. Paris, 1963, n° 1 - 50, 54.

Ibid -

Ann. Méd. Psychol. nov. 1963, 121, n° 4, 626.

FRACCARO M. -

Folia. hered. pathol., 1954, 4, 22.

FRANCOIS J. et COFFYN J. -

Ann. Ocul., 1951, 184, 206.

FRANCOIS J. -

Acta Neurol. Psychiat. belgica, 1951, 51, 521.

Ibid -

L'hérédité en ophtalmologie.

Masson, 1958.

GAMPER F. -

Klin. Mbl. Augenheilk., 1918, 61, 525.

GRIFFITH A.H. and ORMOND A.W. -

Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1909, 29, 279.

GROSSMAN M.O. and KESERT B.H. -

Archiv. Neurol. and Psychiat. 1944, oct., 52, 327.

GUILLAUMAT L. et MERCIER J. -

Arch. Ophtal. ., Paris, 1952, 12, 265.

HARTMANN E. et SOURDILLE G. -

Ann. Ocul., 1931, 168, 881.

HEMMES W. -

Thèse, Groningen, 1929.

HIPPEL E. (von) -

Graefe's

Arch. Ophthal., 1904, 59, 83.

Ibid - 1911, 79, 350.

Ibid - 1918, 95, 173.

Ibid - 1927, 118, 348.

Ibid - 1931, 127, 27.

Ibid - 1934, 132, 256.

ILES A.E. -

Proc. Roy. Soc. Med., 1938, 32, 1618.

JUNG -

Arch. Neuro. und Psychiat., 1935, 103, 581.

KAMELLIN E. -

Amer. J. Ophthal., 1951, 34, 1610, 1611.

KAYE H. -

Arch. Ophthal. Chicago, 1941, 25, 443, 444.

KNOBLAUCH R. -

Cal. Ophthal., 1935, 2, 303, 313.

KNODEL G. -

Virchows Archiv. of Path. Anat., 1931, 281, 886.

KOENIG E. and SCHOEN H. -

Beitr. z. klin. Chir., 1939, 170, 239.

LANGSLEY D.G., WOLTON R.V. and GOODMAN T.A. -

Arch. Gen. Psychiat., juin 1964, 10, n° 6, 647-652.

LEVIN P.M. -

Arch. Neurol. et Psychiat., 1937, 36, 384.

LINDAU A. -

Acta path. et microbiol., Scand., 1926, supp. 1, p. 1.

Ibid -

Acta ophthal., Kbh., 1927, 4, 193.

Ibid -

Prec. Roy. Soc. Med., 1930, 24 - 363.

LOTMAN F. -

Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych., 1935, 36, 257.

LUNDGAARD K.K.K. -

Internat. Ophth. Congr., 1929, 2, 634.

MAC DONALD A.E. -

Brit. J. Ophthal., 1949, 32, 575.

MAMOLI L. -

Atti. Congr. Soc. Oftal., Ital., 1938, 397, 407.

MARTIN P. and VON BOGAERT -

J. belge Neurol. Psychiat., 1933, 33, 309.

NAWAS J. -

Presse Med. n° 53, 1930, 985 ; Ann. Ocul., 1931, 168, 890.

Mc GOVERN F.H. -

Amer. J. Ophthal., 1943, 26, 184.

Ibid - and MARBURG O. -

Ztschr.f. Augenheilk., 1928, 66, I.

Mc INTOSH NICOL A.A. -

Ann. of Hyman Eugen., oct. 1957, 22, n° 1, 7-15.

MEYER - SCHWICKERATH -

Ann. therap. oph., 1962, tome XIII, 62, 63.

MOELLER H.U. -

Acta Ophth., Kbh., 1929, 7, 224.

MOELLER A.V. -

Acta psych. et neurol., 1944, 19, 275.

NICOLL W. and MOORE R.F. -

Brit. J. Ophthal., 1934, 18, 454.

OLIVECRONA H. -

Nord. Med., 1954, 52, 1564.

PANA L. -

Riv. Pat. Nerv., 1934, 44, 1.

PANAS F. et REMY A. -

Anatomie pathologique de l'oeil.
Paris, E.Martinet, 1879, p. 88.

POLACK et FROGE -

Bull. Soc. Ophtal. Paris, 1921, 33, 44.

PORTA V. -

Riv. Pat. neuw. ment., 1937, 50, 1, 35.

PREVEC S. -

Klin. mbl. Augenheilk., 1936, 96, 200.

RANEY R.B. and COURVILLE C.B. -

Bull. Los Angeles Neurol., Soc., 1937, 2, 104.

RENARD G. et BREGEAT P. -

Bull. Soc. Franç. Ophtalm., 1955, 68, 239.

ROCHAT G.F. -

Klin. Mbl. Augenheilk., 1927, 78, 60
Ibid. 1931, 86,

ROSENTHAL C.M. -

N.Y. Med. Ref. Arch. Ophthal. Chicago, 1938, 20, 682.

SAEBO J.A. -

Acta Ophthal., Kbh., 1952, 30, 129.

SEIDEL E. -

Verhandl. Deutsch. Ophth. Gesellsch., 1932, 49, 535.

SMELANSKI R.I. -

Vestnik Oftal., 1940, 17, 740.

STAZ L. -

Brit. J. Ophthal., 1941, 25, 167.

THOMAS M. et BURNSIDE R.M. -

Amer. S. Ophthal., 1961, 51, 140, 146.

TRESLING J.H.A.T. -

Klin. Mbl. Augenheilk., 1920, 64, 306.

VIALLEFONT H. -

Revue Oto. Neuro. Oph., 1935.

VINCENT C. et RAPPAPORT F. -

Rev. Neurol., 1931, 1, 32.

VOGT A. und MEYER G. -

Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene.

Zurich - Art. Institute Orell. Füssli, 1937, vol. 12, 575.

WAARDENBURG P. -

1963. Genetics and Opht. vol. II, 1357, 1365.

WOLF A. and WILLENS S. -

Amer. J. Path., 1934, 10, 545.

WYBURN and MASON -

The vascular abnormalities and tumours of the spinal cord.
H. Kimpton, 1943.



EDITIONS A.G.E.M.P.

8 RUE DANTE

- PARIS V° -

ODÉ 58-90